Ueber alte und neue Entfettungskuren insbesondere mit Dinitropräparaten

---

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der Friedrich Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Abraham Chelben
aus Schepetowka (Rußland)

Tag der Promotion: 19. Oktober 1935.

Druck: Rudolph Pfau, Berlin NW 7, Luisenstraße 21.

395

Gedruckt mit Genehmigung
der
medizinischen Fakultät der Friedrich-Wilhelms-Universität Berlin

---

Dekan: Prof. Dr. Magnus
Referent: Prof. Dr. K. Dresel
Korreferent: Prof. Dr. G. v. Bergmann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Vorschriften der älteren Medizin zur Behandlung der Fettleibigkeit können hier, mögen auch die Namen Hippokrates und Celsus dahinterstehen, nicht berücksichtigt werden, da sie im wesentlichen nur auf Abmagerungskuren hinausliefen und durch Hunger eine Reduktion aller Körperbestandteile, nicht nur des Fettes, herbeiführten. Die Folgen dieser Inanitionskuren waren in der Regel derart schwer, daß gegen Ende des 18. Jahrhunderts der Göttinger Arzt Johann Peter Frank sich entschloß, auf die Bekämpfung der Fettleibigkeit gänzlich zu verzichten.

Entfettungskuren als System von Maßnahmen zur Entfernung lediglich des überschüssigen Fettes werden zuerst bei Brillant-Savarin in seinem Buch über die Physiologie des Geschmacks angeführt, dessen Grundsätze der Fettleibigkeitsbehandglung „Mäßigkeit im Essen, Enthaltsamkeit im Schlaf, Bewegung zu Fuß und zu Pferd" im Prinzip noch heute Geltung haben.

Eine hauptsächlich auf Fleischgenuß sich aufbauende Entfettungsdiät findet man später bei Chambers erwähnt.

Eine bedeutend weitere Verbreitung fand die Bantingsche Kur. Sie wurde von dem englischen Arzt William Harvey dem an Fettsucht leidenden Banting verordnet, der, von dem außergewöhnlichen Erfolg an sich selbst begeistert, diese Methode in der Oeffentlichkeit mit großem Nachdruck zu verbreiten sich bemühte. Als hauptsächlichen Nahrungsträger enthielt die angewandte Diät Fleisch und Alkohol. Diese hohe Fleischzufuhr, welche für Engländer, die allgemein einen hohen Fleischkonsum zeigen, erträglich war, erregte beim Mitteleuropäer oft Widerwillen; nicht selten verursachte sie sogar Dyspepsien.

Eine andere ebenso bekannt gewordene Kur, durch hohen Fettgehalt ausgezeichnet, wurde von Ebstein ausgearbeitet. Die Vorzüge einer derartigen Fettdarreichung erblickte Ebstein in der längeren Verweildauer der Speisen im Magen und dadurch zu erreichendem höheren Sättigungsgrad. Diese Angabe bestätigte sich

aber nicht, vielmehr klagten die meisten Patienten über unangenehme Magenieere und Schwächegefühl (Richter). Ebstein glaubte ferner, durch Zubilligung einer fettreichen Kost den Lebensgewohnheiten der Fettleibigen, die meist übermäßig fette Speisen bevorzugen, Rechnung tragen zu müssen. Ein Vorgehen, daß infolge Mangels an erzieherischen Momenten nach v. Noorden abzulehnen ist. Aus all diesen Gründen wird diese Diätform nicht mehr angewandt.

Den neuzeitlichn Anforderungen nähert sich am meisten die von Oertel angegebene Kur; sie verabreicht 156—170 g Eiweiß, 75—120 g Kohlenhydrate, 25—45 g Fett und von Fall zu Fall 60 g Alkohol insgesamt 1180—1600 (2000) Kalorien, und ordnet eine strenge Regelung der Flüssigkeitszufuhr an.

Die neuen Kuren gehen im wesentlichen von der Betrachtung der Energiebilanz aus, indem sie die Zufuhr an Kalorien durch die Nahrung vermindern bei gleichzeitiger Vermehrung der Ausgaben, um so den Körper zu zwingen zur Deckung des Minus seine Fettdepots anzugreifen.

Wenn auch die rein bilanzmäßige Anschauung der Fettsucht kaum noch vertreten wird, erweist sich die kalorische Unterernährung empirisch doch als eine der wenigen therapeutischen Beeinflussungsmöglichkeiten der Fettleibigkeit.

Insbesondere die jetzt allgemein anerkannte, von G. von Bergmann seit je her verfochtene, Auffassung der Fettsucht als konstitutionell bedingte lipomatöse Tendenz des Fettgewebes zeigt die Schwierigkeiten, die den Entfettungskuren entgegenstehen. Sehr instruktiv in dieser Beziehung ist der von G. von Bergmann in seiner „Funktionellen Pathologie“ angeführte Fall einer fettsüchtigen Frau, bei der ein sich später entwickelnder Basedow eine Abmagerung der oberen Körperhälfte verursachte, während die untere Körperhälfte wie vorher fett blieb.

Bauer glaubt, daß in den meisten Fällen, die durch die primäre lipophile Tendenz des Fettgewebes bedingte Störung der Korrelation zwischen Appetit und Verbrauch über das Maß des Pathologischen hinausschießt, wobei auch das Mehr an aufgenommener Nahrung fixiert wird, so daß eine Mischform der exogenen und endogenen Fettleibigkeit entsteht. Während die exogene Komponente sich leicht beeinflussen läßt, ist die endogene dagegen nur schwer zugänglich. Ein Angriffspunkt der letzteren besteht nach Bauer über-

haupt nur deshalb, weil die lipophile Tendenz mit einer hydrophilen verbunden ist und „es hat nun den Anschein als ob die Bekämpfung der abnormen Wasserspeicherung und die Verhinderung der Wasseransammlung im Bindegewebe der Fettlager ... auch für die Neigung abnormer Assimilation und Fettspeicherung von Bedeutung wäre", d. h. daß mit der Bekämpfung der Hydrophilie auch gleichzeitig die der Lipophilie einhergeht.

Der Grad der kalorischen Unterernährung ist am günstigsten derart zu bemessen, daß Gewichtsreduktionen von ca. 4—8 Pfund pro Monat eintreten sollen. Von Noorden unterscheidet drei Stufen der Entfettungskuren mit einer Zufuhr von ca. $^4/_5$, $^4/_5$—$^3/_5$ und $^3/_5$—$^2/_5$ des kalorischen Bedarfes. P. F. Richter empfiehlt mindestens $^2/_3$—$^1/_2$ des Gesamtkalorienbedarfes zuzuführen, falls aber langsameres Vorgehen möglich oder sogar indiziert ist (Kreislauf) nur $^4/_5$; auch Ewald schlägt $^4/_5$, nur bei beträchtlichem Fettansatz $^3/_5$ vor. Umber gibt 50% der Erhaltungskost um Körpergewichtsabnahme von 6—8 Kg. pro Monat zu erzielen.

Das Hauptproblem der Entfettungskuren ist die Erzielung eines Fettschwundes unter Vermeidung gleichzeitigen Verlustes an Körpereiweiß. Die Erhaltung des Stickstoffgleichgewichtes ist wie von Noorden und Dapper erstmalig 1894 gezeigt haben, auch während einer kalorischen Unterernährung erreichbar. Das Minimum an Eiweiß, daß in der Kost vertreten sein muß, beträgt 0,6—1,0 g/Kg, am besten gibt man noch mehr. So empfehlen von Noorden und Salomon 110—120 g Eiweiß und steigern im Verlauf der Kur diese Menge bis 150—180 g. Thannhauser deckt 50—75%, Lichtwitz meist 40% der gewährten Nahrungskalorien mit Eiweiß. Die geringste Menge wird mit 0,6—0,8 g/kg von Umber angegeben. Neuerdings fanden Forbech und Leegard, daß bei Entfettungskuren mit 50—60 g Eiweiß im Rahmen einer Diät von 700—800 Kalorien keinerlei Stickstoffverluste eintraten.

Die Vorteile der hohen Eiweißration bestehen, neben der sicheren Vermeidung der Körpereiweißverluste und dem hohen Sättigungsgrad, in der dem Eiweiß stärker als den anderen Nahrungsstoffen zukommenden Steigerung des Gesamtumsatzes (spezif.-dynam. Wirkung). Lichtwitz ist geneigt die letztere Wirkung auf eine Anregung der stoffwechselfördernden endokrinen Drüsen zurückzuführen. Deshalb verordnet er in Fällen schwer beeinfluß-

barer endogener Adipositas eine hauptsächlich aus animalischem Eiweiß und nährstoffarmen Gemüse aufgebaute Diät bei gänzlichem oder fast gänzlichem Ausschluß der Kolenhydrate. Bei einem Gesamtgehalt der Kost von 3/5 der Erhaltungskost (= 1600 Kal.) entfallen dabei 750 Kalorien auf animalisches Eiweiß (mageres Fleisch, fettarmer Käse, Eier), etwa 130 Kal. auf 30 g Luftbrötchen, der Rest auf grünes Gemüse, Obst oder Fett; der Erfolg dieser Kur tritt oft erst nach sehr langer Zeit ein.

Von den stickstoffreien Kalorienträgern werden allgemein die Fette stark eingeschränkt und die Kohlenhydrate bevorzugt.

Die Vorteile einer solchen Kostgestaltung liegen in der stärkeren eiweißsparenden Wirkung der Kohlenhydrate, in der Möglichkeit größerer Abwechselung und in dem geringen Brennwert im Vergleich zum Fett (4,1: 9,3 Kal. pro 1 g.). Da diese Kost hauptsächlich aus Vegetabilien besteht, gewährleistet sie eine ausreichende Zufuhr von Nährsalzen und Vitaminen. Ein weiterer Vorzug ist, daß diese Nahrung voluminös ist, daher eine Sättigung eher erreicht wird und zudem die Ausnutzung der Kost wegen des Einschlusses in schwer zugängliche Zellulosemembranen eine schlechte ist. Der hohe Gehalt an Zellulosen ist gleichzeitig einer der Nachteile dieser Kost, denn sie verursachen nicht selten Magen-Darmstörungen in Form von Blähungen, Dyspepsien, bleibende chronisch-katarrhalische Zustände und Beschwerden der Sub- bzw. Anazidität (Ruznyak).

Eine ausgesprochene Kohlenhydratdiät stellt die vegetarische dar, wie sie zuerst von Albu empfohlen wurde. Mit einem Gehalt von 41,1 g Eiweiß neben 46,7 g Fett und 284,1 g Kohlenhydrate (= 1766 Kal.) ist sie aber sehr eiweißarm, so daß Albu selbst hohe Stickstoffverluste feststellte. Nach jeweils 4—6 wöchentlicher Anwendung empfahl Albu eine Zulage von 150—200 g gekochtem magerem Fleisch.

Von Noorden und Salomon reichern diese Kost mit Eiweiß an, indem sie den flüssigen und breiigen Gerichten Glidin (Lezithineiweiß) zumischen.

Kürzlich sind Eimer und Voigt wärmstens für die Anwendung der Rohkost als Entfettungsdiät eingetreten.

Eine kohlenhydratreiche Kost ist auch die Rosenfeldsche Kartoffelkur mit 800—1200 g Kartoffeln in fettarmer Zubereitung und

200 g Fleisch und etwas Käse. Diese Kur hat den Nachteil der Eintönigkeit und ist daher auf die Dauer schwer durchführbar. Später ersetzte Rosenfeld einen Teil der Kartoffeln durch Obst. Modifikationen dieser Kur sind von Hedinger und ebenso von Richter angegeben worden, wobei sie die Kartoffelzufuhr auf 400 g einschränkten. Dadurch rückt diese Kur der gemischten Kostform nahe, hat aber den Vorteil, daß kalorienarme Kartoffeln an Stelle von Brot gegeben werden. In der gemischten Kost empfehlen von Noorden und Salomon 200 g Kohlenhydrate neben 116 g Eiweiß und 45 g Fett in der 2. Diätstufe bzw. 110 g Kohlenhydrate neben 109 g Eiweiß und 37 g Fett in der 3. Diätstufe. Thannhauser deckt 26%, Lichtwitz 40% der dargereichten Nahrung durch Kohlenhydrate.

Die Reduktion des Fettes darf aber nicht zu weit gehen, da fettlose Kost Widerwillen erregt (Salkowski). Auch ist ein Zusatz von Fett als Vitaminträger notwendig. Thannhauser und Umber erachten 10 g, am besten als Butter, für ausreichend. Von Noorden und Salomon geben ca. 40 g.

Um starke Gewichtsreduktionen zu erreichen und zur Entwässerung werden Karenztage eingeschoben. Kisch hat sie als erster in Form von Milchtagen in Anlehnung an die Karellschen Milchkuren angewandt; ihre günstige Wirkung beruht auf der infolge Kochsalzarmut entwässernden Eigenschaft der Milch. Moritz versuchte eine dauernde Milchkur in die Fettsuchtstherapie einzuführen, sie fand aber wegen der hohen Eiweißverluste und der Einförmigkeit keine weite Vertreitung. Hedinger bemühte sich durch Zugabe von 50 g Kohlenhydrate z. B. in Form von 67 g Reis, Eiweißverluste zu vermeiden, aber selbst in dieser Form vermochte sich die Kur nicht durchzusetzen.

Von Noorden und Salomon wenden 5—10tägige Milchkuren bei bettlägerigen Patienten (z. B. bei Kreislaufinsuffizienz), als Beginn einer Kur, als Einschaltungen in die Kost alle 4—8 Wochen oder als einzelne Milchtage einmal wöchentlich an; dasselbe leisten aber auch die von v. Noorden eingeführten Obst oder Obst-Gemüsetage, die sich einer größeren Beliebtheit erfreuen.

Die Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr ist in der Entfettungskur wie bereits erwähnt von grundsätzlicher Bedeutung. Die Beschränkung der Flüssigkeitszufuhr war ein wesentlicher Bestand-

teil der Kuren von Schweninger und Oertel, die sie allerdings aus irrigen Vorstellungen heraus einführten. Schweninger glaubte nämlich dadurch die Resorption der Nahrung zu erschweren, während Oertel eine Steigerung der Oxydationen zu verursachen meinte. Beide Annahmen ließen sich nicht nachweisen (Straub, Landauer). Die großen Erfolge Oertels sind nicht zum geringen Teil auf die Verminderung des Alkoholgenusses bzw. des Bieres zurückzuführen, da bekanntlich der Alkohol einen hohen Brennwert besitzt.

Nach von Noorden und Salomon sollten 1¼—1½ Liter Flüssigkeiten pro Tag gestattet werden, u. U. sind Dursttage mit 600—800 ccm Getränk einzuschalten.

Gleichzeitig mit der Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr muß natürlich eine solche der Kochsalzzufuhr erfolgen. Es werden dabei 3—7 g Kochsalz zur Zubereitung der Speisen erlaubt, daneben kann das Aminosäurengemisch „Hosal" als Ersatz benutzt werden (Thannhauser, Bauer). Zur Verstärkung der Entwässerung des Organismus können Diuretika angewandt werden, namentlich das Salyrgan. Um einer Wiederaufnahme des Wassers entgegenzuarbeiten, empfiehlt Bauer die Wirkung der Schilddrüsensubstanz auf Wasser- und Salzausscheidung zu benutzen. Er verabreicht deshalb nach Salyrganinjektionen an den 4 darauffolgenden Tagen 3mal 0,3 Thyreoidin Merck.

Neben der kalorischen Einschränkung ist bei der Therapie der Fettleibigkeit die Steigerung des Umsatzes durch vermehrte Muskelarbeit und durch Schilddrüsenpräparate von wesentlicher Bedeutung. Sie müssen aber gleichzeitig angewandt werden, andernfalls der vermehrte Bedarf durch Mehraufnahme gedeckt würde, so daß unter Umständen sogar Gewichtszunahmen resultieren könnten.

Die Vermehrung der Muskelarbeit bildet seit je her einen wichtigen Bestandteil der Entfettungskuren, insbesondere seit Bornstein 1904 gezeigt hat, daß dadurch Stickstoffgleichgewicht und sogar Retentionen leichter erzielt werden können. Die Wahl der Muskelübungen — Spaziergänge, Zimmergymnastik, Terrainkuren (namentlich von Oertel angegeben), Tennis, Schwimmen u. a. — richtet sich nach dem körperlichen Allgemeinzustand. Die passive Muskelbewegung mittels der von Bergonié, Schnee u. a. angegebenen Apparate zur elektrischen Muskelreizung kann nur dann nützlich sein, wenn aus irgendwelchen Gründen die Ausführung der ak-

tiven Körperbewegung nicht möglich ist. In anderen Fällen ist die Anwendung der Apparate überflüssig (Matthes, Roemheld).

Die günstigen Resultate der Kuren in Badeorten beruhen fast ausschließlich auf der vermehrten Muskeltätigkeit (Spaziergänge) und der oft strengen Diät, deren Durchführung durch Herausnahme aus dem gewohnten Milieu erleichtert ist. Die Bedeutung der Bitterwässer ist nicht zu überschätzen, da ihre Wirkung nur in einer geringen Verschlechterung der Nahrungsausnutzung und Entwässerung besteht; stoffwechselbeschleunigende Eigenschaften besitzen sie nicht.

Die „Erfolge" der beliebten Schwitzprozeduren beruhen auf Wasserverlust und sind daher vorübergehender Art; viel günstiger wirken Kaltwasserprozeduren, weniger durch vermehrte Wärmeabgabe, als durch die anregende Wirkung auf Nervensystem, Kreislauf und Atmung.

Die Schilddrüsenpräparate nehmen in der Reihe der Entfettungsmittel die erste Stelle ein, nach von Bergmann ist „vom reinen Stoffwechselstandpunkt aus .... die Schilddrüse das Ideal eines Entfettungsmittels".

Die Einführung des Präparates in die Therapie der Fettsucht durch Leichtenstern, Wendelstadt und Yorke Davies war rein empirisch, ausgehend von der Beobachtung großer Gewichtsverluste bei Myxödematösen nach Schilddrüsenzufuhr. Seit dieser Beobachtung wurden zahlreiche Untersuchungen vorgenommen, die eine Stoffwechselsteigerung bei Schilddrüsenapplikation feststellten. Diese ist allerdings nicht in allen Fällen zu beobachten und ist wahrscheinlich abhängig von den kostitutionellen Leistungen des Organs (Grafe). Die Steigerung des Stoffwechsels tritt 1—3 Wochen nach Zufuhr des Präparates ein. Wie von Bergmann bereits 1909 zeigte, geht die Beeinflussung des Eiweißstoffwechsels nicht der des Gesamtumsatzes parallel und es ist sogar möglich erhebliche Stickstoffretentionen zu erreichen. Zur Vermeidung des Stickstoffverlustes wird von v. Noorden eine gewohnte oder etwas höhere Eiweißzufuhr verordnet bei einer Gesamtkalorienzahl von $^4/_5 - ^3/_5$ der Erhaltungskost; ähnlich verfährt auch Brugsch. Der stickstoffreie Anteil der Kost ist hauptsächlich durch Kohlenhydrate zu decken, denn nach denselben Untersuchungen von v. Bergmann wirken diese auch während der Thyreoideamedikation eiweißsparend.

Wenn auch die Schilddrüsenzufuhr besonders frappante Resultate bei Fettsüchtigen, die gleichzeitig andere Symptome des Hypothyreoidismus bieten, erzielt, so kann sie wertvoll sein auch bei jeder anderen Art der Fettsucht (Bauer, v. Bergmann, Grafe u. a.).

Nicht selten verursacht die Schilddrüsenmedikation unangenehme Nebenerscheinungen, die oft zu einem Abbruch der Kur Anlaß geben. Es sind dies vor allen Dingen Herzbeschwerden (Herzklopfen, Zunahme der Pulzfrequenz), Tremor, Schwitzen, starke Uebererregbarkeit und häufig Glycosurie, teils bald vorübergehend als Ausdruck einer Toleranzherabsetzung für Kohlenhydrate, teils aber als Manifestation einer bis dahin latent gebliebenen diabetischen Stoffwechselstörung (von Noorden — Salomon).

Der Darreichungsmodus ist verschieden. So empfehlen v. Noorden und Salomon 6—7 wöchentliche Kuren 3—5 mal pro Jahr mit mittleren Gaben von 0,6—0,9 g getrockneter Schilddrüsensubstanz in je fünftägigen Perioden mit 4—3—2—1—0 Tabletten zu 0,3 g täglich.

Ueber den Nutzen anderer Hormonpräparate in der Fettsuchtsbehandlung sind die Ansichten der verschiedenen Autoren geteilt; während Schittenhelm und Eisner, Nonnenbruch, Grafe u. a. Hypophysen- und Keimdrüsenpräparate mit Erfolg anwandten, sahen Bauer, v. Bergmann, Gigon, Grothe, Hunt u. a. keine überzeugende Wirkungen und betrachten daher diese Präparate als vorläufig ungeeignet.

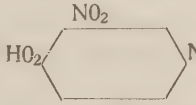
Immer wieder wird das Jod, sei es in Form des jodhaltigen Fucus vesiculosus, sei es als Jodverbindungen, in der Therapie der Fettsucht empfohlen, wie erst kürzlich durch Leclerc und Udauno-Gonalons. Vor dieser Therapie wird gewarnt. Thannhauser schreibt hierzu: „Man hat geglaubt, daß auch beim Thyreoidin nur der Jodgehalt das Wirksame wäre. Dem ist aber nicht so. Jod allein wirkt auf die Schilddrüse und führt indirekt zu einer Ausschüttung von Thyreoidin, während das Thyreoidin auf die Stoffwechselzentren einwirkt. Durch eine länger dauernde Jodgabe kann eine plötzliche Ueberfunktion der Schilddrüse ausgelöst werden, die man auch durch Absetzen der Jodmedikation nicht meistern kann. Beim Thyreoidin hört die Wirkung mit Absetzen des Präparates auf. Eine momentane kurze Ueberdosierung kann bei ständiger Beobachtung keinen dauernden Schaden stiften".

M. Kauffmann versuchte 1913 in der Annahme, daß das Palladium als Sauerstoffüberträger bei der „allgemeinen Oxydationsstörung“ — der Fettsucht — günstig wirken könne, kolloidales Palladiumhydroxyd („Leptynol“) in die Therapie einzuführen; — entgegen den von Kauffmann und Vogt berichteten Erfolgen konnte Umber „nicht den geringsten Einfluß feststellen“.

R. Schmidt machte 1921 den Vorschlag die auf vis reparatrix naturae fördernd einwirkende Proteinkörpertherapie auch zur Behandlung der Fettsucht zu benutzen. In der Annahme eines sensibilisierenden Einflusses auf den Stoffwechsel für organo-therapeutische Einwirkungen, verabreichte er gleichzeitig Thyreoidin und konnte damit ohne jede Diätbeschränkung und bei andauernder Bettruhe erhebliche Gewichtsabnahmen erzielen. Wie die Untersuchungen von Lorant zeigten, tritt während dieser Behandlung bei ausreichender Ernährung sogar Stickstoffretention ein. Umber empfiehlt diese Therapie bei obstinaten Fällen zu versuchen, aber gleichzeitig die kalorische Unterernährung durchzuführen. Da in einigen Fällen heftige Lokal- und Allgemeinreaktionen beobachtet wurden (Umber), sind Vorsicht bei der Durchführung der Kur und strikte Beachtung der für die Proteinköpertherapie geltenden Kontraindikationen notwendig.

Neuerdings ist namentlich in den anglosächsischen Ländern der Versuch gemacht worden, andere stoffwechselanregende Substanzen insbesondere das Dinitrophenol in die Therapie der Fettsucht einzuführen.

Die Kenntnis der Wirkung des Dinitrophenols geht auf die französischen Autoren Caseneuve und Lupine zurück, die bei Hunden nach dessen Applikation Hyperpnoe und Fieber auftreten sahen.

Von den verschiedenen isomeren Verbindungen des Dinitrophenols wird die von der Formel  (1, 2 — 4 — Dinitrophenol) verwendet: ein gelbes in Wasser wenig, in Alkohol und Aether besser lösliches, kristallinisches Pulver von 114° Schmelzpunkt.

Diese Substanz ist in hohem Maße giftig, für verschiedene Tierarten beträgt die tödliche Dosis 50 mg pro kg Körpergewicht (Gibbs—Reichert, Magne—Mayer—Plantefol). Keinegswegs selten sind sogar schwere gewerbliche Vergiftungen beobachtet worden,

insbesondere in französischen Munitionsfabriken während des Krieges (Perkins).

In akutem Vergiftungsfall stehen nach Magne, Mayer und Plantefol ein einheitlicher Symtomenkomplex im Vordergrund: „eine beträchtliche Steigerung aller der Wärmeabgabe dienenden Reaktionen: intensive Wärmepolypnoe beim Hund, Gefäßerweiterung und profuse Schweißausbrüche beim Pferd und beim Menschen; darauf eine trotz dieser Reaktionen fortschreitende und beträchtliche Erhöhung der Temperatur, welche bei Eintritt des Todes 45° erreichen kann, und endlich diesem unmittelbar folgende Leichenstarre. Die Ursache dieser Erscheinunen ist eine unmäßige Steigerung der Verbrennungen die mehr als das Zehnfache betragen kann."[1]

Der Angriffspunkt der Substanz scheint, zumindest im Tierversuch und in höheren Dosen auch beim Menschen, zum größten Teil in der Peripherie zu liegen, da die Wirkung selbst am tiefnarkotisierten Tier, ebenso wie nach Rückenmarksdurchtrennung auftritt, und auch bei Durchspülung isolierter Hinterpfoten vom Hund mit dinitrophenolhaltigen Blut-Ringer-Gemischen eine Vermehrung der Oxydationen nachzuweisen gelang (Magne-Mayer-Plantefol, Tscherkes, u. a.).

Daneben liegt wohl auch ein zentraler Angriffspunkt vor, denn es gelang nicht bei Patienten mit Störung der vegetativen Zentren (postencephalitischer Parkinson, Hydrocephalus internus, multiple Sklerose u. ä.) durch Dosen von 3 mg/kg, die sonst erzeugte Grundumsatzsteigerung von 20—54% hervorzurufen (Siedeck, Schwarz). Für die Annahme eines solchen Wirkungsmechanismus spricht auch die am Mensch und Tier nachgewiesene Möglichkeit der Unterdrückung der Dinitrophenol-Umsatzsteigerung durch Morphin (Siedeck).

---

[1]) „C'est d'abord une exagération considerable des réactions ayant pour effect d'emettre de la chaleur: polypneé thermique intense chez le chien; vaso-dilatation, sueurs profuses chez le cheval et chez l'homme.

C'est ensuite, malgré ces reactions, une élévation progressive et considérable de la température, qui peut atteindre 45° au moment de la mort.

C'est enfin la rigidite cadavérque qui suit immediatment celle-ci.

La phénoméne profunde que traduisent ces symptomes est une auggretation considérable des combustions. Les combustions peuvent être plus que décuplées.

Die von manchen Seiten beschriebenen Vergiftungsbilder mit Kopfschmerzen, Schlafsucht am Tage und nächtlicher Schlaflosigkeit weisen ebenfalls auf cerebrale Einwirkung hin, desgleichen die einheitliche Form der Abmagerung der Patienten (hauptsächlich an den Hüften und am Bauch), wie sie von Tainter, Stockton und Cutting beschrieben wurde.

Die Einführung des Dinitrophenols in die Therapie der Fettsucht erfolgte durch Cutting, Mehrtens und Tainter. Bei vorangegangenen Untersuchungen an 8 gesunden Menschen stellten sie fest, daß nach einer einmaligen Verabreichung von 3—5 mg/Dinitrophenol pro kg Körpergewicht der Grundumsatz in der ersten Stunde um 20—30% steigt, in dieser Höhe ca. 24 Stunden verbleibt, um dann allmählich zu sinken und am dritten Tag die Ausgangswerte zu erreichen. Zeichen von Nervosität, Aengstlichkeit, Zittern oder Herzklopfen wurden bei keiner der untersuchten Personen beobachtet. Selbst nach 2 Monate langem Gebrauch dieser Dosis waren keine Veränderungen der Körpertemperatur, der Atmung oder des Pulses zu verzeichnen, auch nicht bei Verabreichung von 5—10 mg/kg. Nur trat in letzterem Falle eine starke Schweißabsonderung auf. Gaben von über 10mg/kg verursachten Temperatursteigerungen von 3° C. und darüber, neben entsprechender Beschleunigung des Pulses und der Atmung. Bei der Behandlung von 9 fettsüchtigen Patienten wurde nach einer längeren Verabreichung des Mittels (1—10 Wochen), Gewichtsabnahmen von durchschnittlich 0,9 kg pro Woche erreicht, ohne daß dabei von diätetischen Einschränkungen Gebrauch gemacht wurde. Die Verfasser weisen ausdrücklich darauf hin, daß während dieser Kur von den Patienten keinerlei Beschwerden geäußert wurden, sondern diese sich besser als je zuvor fühlten. Infolgedessen gelangten die Autoren zur Ansicht, daß „Dinitrophenol can satisffactorily increase metabolism for therapeutic purposes in patients..... The pharmacological evidence indicates a usefulness of the drog in hypothyreoidism and other states of depressed metabolism."

Diesem Bericht folgte bald ein anderer von Tainter, Stockton und Cutting über Behandlungsresultate 113 fettsüchtiger Personen. Es waren lauter schwer beeinflußbare Fälle gewählt worden, bei denen Schilddrüsentherapie und Diät keine weiteren Gewichtsreduktionen herbeiführen konnten. Die Patienten, die bei ihrer gewöhn-

lichen Kost also ohne erhebliche Nahrungseinschränkungen blieben, erhielten Anfangs 125 mg vom Na-Salz des Dinitrophenols in Kapseln, allmählich wurde die Dosis gesteigert bis Gewichtsverluste von 0,9—1,4 kg pro Woche erzielt wurden. Bei einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 40 Tagen — wobei einige aber 125 Tage in Behandlung blieben — wurde eine mittlere Gewichtsabnahme von 4 kg bzw. 0,7 kg pro Woche erreicht, wofür durchschnittlich 2,5 mg Dinitrophenol pro kg und Tag gebraucht wurde. Bei einigen Patienten erzielten schon geringe Mengen von 1 mg/kg Gewichtsverluste von 900 g pro Woche, andere brauchten mehr. Die Verfasser glaubten daher, daß „dinitrophenol can be used therapeutically to reduce the weight of obese patients regardless of the etiology of the obesity and even when low caloric diets or thyreoid administrations are ineffective." Nur in drei Fällen war die Behandlung erfolglos. In neun weiteren Fällen mußte die Behandlund infolge Auftretens unangenehmer Nebenerscheinungen abgebrochen werden. Bis auf 4 Patienten, die über Kurzatmigkeit klagten, sollen Atemnot und Kreislaufstörungen nicht aufgetreten sein. Ein bei 14 Patienten erhöht gefundener Blutdruck ging während der Behandlung zurück, der normale Blutdruck blieb dagegen unbeeinflußt.

Steigerung des Grundumsatzes um ca. 50% ohne Aenderung der Pulsfrequenz wurde ferner auch von Looney und Hoskins, Dunlop u. a. beobachtet.

Fast gleichzeitig mit den Veröffentlichungen der amerikanischen Autoren, erschienen Mitteilungen von Dodds und Mitarbeitern über die stoffwechselsteigernde Wirkung des Dinitro-o-kresols. Diese Substanz erwies sich am Meerschweinchen bei gleichartiger Toxizität von 3mal stärkerer Stoffwechselwirkung als das Dinitrophenol. An gesunden und fettsüchtigen Erwachsenen erzeugten 0,5—1,0 mg/kg längere Zeit hindurch Stoffwechselsteigerung ohne irgendwelche andere Symtome. Dosen von 3 mg/kg Dinitro-o-kresol riefen nach 4 Tagen Steigerung des Stoffwechsels um 70—100% hervor verbunden mit toxischen Symptomen, wie Schwitzen, Schlafsucht am Tage und Schlaflosigkeit des Nachts, Kopfschmerzen und Appetitlosigkeit. Der Puls war 80—90, Temperatur ca. 37,2° C., der Blutdruck blieb unverändert. Verf. schreiben: "it must be borne in mind that neither the pulsrate nor the blood pressure are of any

value in assessing the basal metabolic rate, since the characteristic action of this compound is an increase in metabolism without a proportionate stimulation of the cardio-vascular system, such as occurs with the administration of thyroxine ..... It would appear therefore that the action of the drug should always be cheked by determination of the basal metabolic rate."

Die Wirkung des Dinitrophenols auf den Stoffwechsel erfolgt nicht durch Anregung der Schilddrüsenfunktion, sie stellt sich auch bei schilddrüsenlosen Tieren ein (Magne-Mayer-Plantefol, Cutting-Mehrtens-Tainter). Sie ist eine ganz andere als diejenige des Thyroxins, da nach der Feststellung von Cutting, Rytand und Tainter dem Dinitrophenol die Wirkung auf den Sympathicus (Labilität der Herz- und Gefäßfunktionen, Zittern, Nervosität) und den Blutcholesterinspiegel (Senkung) fehlt. Auch vermag Dinitrophenol nicht die Metamorphose der Kaulquappen zu beschleunigen (Cutting-Tainter). Die Wirksamkeit des Dinitrophenols gemessen an der Steigerung des Stoffwechsels beim Menschen beträgt 1/3900 des Thyroxins (Thompson-Thompson-Taylor-Nadler-Dickie).

Entsprechend diesen Feststellungen konnte durch Dinitrophenol bzw. Dinitro-o-kresol beim Myxödem wohl eine Steigerung des Stoffwechsels erzielt werden, aber keine Beeinflussung der anderen Krankheitssymptome (Dodds-Robertson, Dunlop).

Die durch Dinitrophenol bedingte Stoffwechselsteigerung geht nicht mit Vermehrung des Eiweißabbaus einher. In 7—16-tägigen Versuchsreihen konnten Tainter und Cutting bei einer Eiweißzufuhr von 1 g/kg und 40 Kal/kg keine Stickstoffverluste feststellen, unabhängig davon ob die Patienten auf eine kohlenhydrat-, fett-, oder eiweißreiche Kost gesetzt wurden.

Magne, Mayer und Plantefol fanden in ihren Experimenten regelmäßig eine Hyperglycämie und Glycogenschwund in der Leber und in den Muskeln. Neben dieser verstärkten Verbrennung der Kohlenhydrate kommt es auch zu einer verstärkten Verbrennung der Fette, denn der respiratorische Quotient wurde nach Dinitrophenol-Applikation erniedrigt gefunden (Cutting-Mehrtens-Tainter, Dunlop, Schwartz u. a.).

Die Empfindlichkeit gegen Dinitrophenol ist, wie bereits erwähnt, sehr variabel. Perkins stellte bei seinen Untersuchungen über die Dinitrophenolvergiftungen in den französischen Munitions-

fabriken eine verminderte Widerstandskraft gegen diese Substanz fest bei Alkoholikern, bei bestehenden Leber- oder Nierenerkrankungen, Tuberkulose und Malaria. Bei pankreaslosen Tieren wurde eine erhöhte Giftempfindlichkeit konstatiert, die anscheinend durch Insulinmangel bedingt ist, da gleichzeitge Insulinapplikation die Empfindlichkeit aufhebt (Tainter-Boyes-Eds).

Als Nebenwirkung der Droge wurde in fast allen Fällen ein stärkeres Wärmegefühl und vermehrte Schweißabsonderung beobachtet. Infolgedessen war auch bei den 113 von Tainter, Stockton und Cutting behandelten Patienten — wohl wegen der durch das Abkühlungsbedürfnis bedingten Exposition — eine vermehrte Erkrankungsziffer an Erkältungskrankheiten zu verzeichnen. Unter den unangenehmen Wirkungen des Mittels war in derselben Untersuchungsreihe bei 6 Patienten eine Schädigung des Geschmackssinnes in Form eines Verlustes des Unterscheidungsvermögens zwischen süß und salzig zu beobachten. die bei Fortfall der Medikation in 2—3 Wochen zurückging.

Viel wichtiger war die in 7% der Fälle aufgetretene Eruption eines maculopapulösen oder urticariellen Hautausschlages, verbunden mit heftigem Juckreiz und stärkeren Schwellungen. Nach Aufhören der Medikation verschwanden diese Hauterscheinungen in 3-5 Tagen. Auch von Frumess, Anderson, Reed und Emerson, Jacson, Duval und Hirsch wurde über Erkrankungen mit Hauterscheinungen ähnlicher Art, aufgetreten nach Dinitrophenolgebrauch berichtet, die zum Teil von Fieber, Beschleunigung des Pulses und der Atmung begleitet waren. Diese Erscheinungen sind auf Ueberempfindlichkeit der Patienten gegenüber der neuen Droge zurückzuführen. So sah Eisner zweimal schwere Gewerbeekzeme verursacht durch das dinitrophenolhaltige Holzimprägnierungsmittel Triolith. Hautproben mit Dinitrophenol-Lösungen erzeugten hier eine heftige Lokalreaktion, die mit Störungen des Allgemeinbefindens (Mattigkeit, allgemeines Unwohlsein) einherging. Bei neuen Reizproben in ganz entfernt liegenden Hautregionen kamen auch die alten scheinbar abgeheilten Teststellen z. T. sogar mit starken begleitenden Entzündungserscheinungen wieder deutlich zum Vorschein. Da solche Ekzeme trotz weiter Verbreitung des Trioliths selten sind, glaubte Eisner mit Recht eine spezifische Ueberempfindlichkeit annehmen zu müssen.

Matzger konnte einen positiven Ausfall des Hauttestes mit Dinitrophenol bei keinem von 157 Patienten hervorrufen und trotzdem zeigten drei von diesen während der darauffolgenden Behandlung mit der Droge den oben beschriebenen ähnliche Reaktionen. Diese Befunde stehen im Gegensatz zu den Feststellungen von Eisner, es sei denn, man wolle nicht die Ueberempfindlichkeitserscheinungen nach innerem Gebrauch mit denjenigen im Gewerbrbetrieb entstehenden als gleichwertig ansehen, wozu eigentlich auch die Häufigkeit der Einen und die Seltenheit der Anderen berechtigt.

Eine Uebertragung der Ueberempfindlichkeit nach Praußnitz-Küstner gelang weder Matzger noch Eisner.

Da das Dinitrophenol der leberschädigenden Pikrinsäure (Trinitrophenol) chemisch nahe steht, wäre eine ähnliche Organwirkung des ersteren denkbar. Eine solche konnte zwar durch Autopsie von Vergiftungsfällen und experimentell an Tierleichen (Koelsch, Mage-Mayer-Plantefol), nachgewiesen werden aber nicht in vivo durch Laboratoriumsuntersuchungen. Die oft gesehenen gelben Verfärbungen der Skleren und der Haut sind auf die Eigenfarbe des Präparates zurückzuführen. Nur in einem Falle ist von Siedel nach Dinitrophenolgebrauch eine über 9 Wochen dauernde intensive Gelbsucht mit lehmfarbenen Stühlen, Lebervergrößerung und Gallenfarbstoff-Vermehrung im Urin und Blut beobachtet worden. —

In einem von Tainter und Wood beschriebenen Fall handelte es nach Gebrauch des Dinitrophenols u. ä. Präparate leider tödlich.

In einem von Tainter und Wood beschriebenen Fall handelt es sich um eine schwere Ueberdosierung. Ein Wiener Arzt nahm in der Absicht ein hohes Fieber, zur Heilung einer vermeintlichen Neurolues, zu erzeugen 2,5—5,0 g Dinitrophenol also ca. 62,5 mg/Kg und starb nach kurzer Zeit unter den Erscheinungen der Hyperpyrexie. Besonders bemerkenswert war der Eintritt der Leichenstarre innerhalb von Minuten. Am Sektionstisch fand man vor: Lungenödem und -hyperämie, Ekchymosen am Endo- und Perikard und Pia mater, geringe nephrotische Veränderungen in der Niere und Dissoziation der Leberzellen.

Pool und Haining berichteten von einem 25-jährigen Mädchen, das seit längerer Zeit Schilddrüsenpräparate zur Entfettung gebrauchte und dann unmittelbar auf Dinitrophenol überging. Bereits nach 5-tägiger Selbstbehandlung mit dieser Droge, — wobei in den

letzten zwei Tagen je 10,5 mg/Kg genommen wurde, — traten bei ihr Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Schwindel, Kurzatmigkeit und außerordentlich starkes Schwitzen auf. Bald gesellten sich heftige Schmerzen in den Armen und Beinen, Unruhe und quälender Durst hinzu. Die Patientin wurde bald comatös, die Temperatur betrug ca. 40° C., Puls 140, Atemfrequenz 56. Der Tod trat im Coma ein. Bei der Sektion wurde gefunden: Lungenhyperämie und -ödem, Degeneration der gewundenen Harnkanälchen, ausgedehnte Partien mit Dissoziation der Zellen in der Leber, erhebliche Fragmentation und Sequestration der Herzmuskelfasern. Pool und Haining nehmen eine allergische Idiosynkrasie an. Viel wahrscheinlicher ist die von diesen Autoren verworfene Möglichkeit, daß der vorangegangene Gebrauch von Schilddrüsenpräparaten eine Sensibilisierung des Organismus gegenüber dem Dinitrophenol erzeugte und infolgedessen die normalerweise gut vertragliche Dosis, wie eine hochtoxische wirkte. Allein die Uebereinstimmung der Symptome und des Sektionsbefundes mit denjenigen der von Tainter und Wood beschriebenen Vergiftung durch schwere Ueberdosierung, bestätigen diese Vermutung. Hinzu kommt, daß Glaubach und Pick hohes Fieber und tödliche Vergiftungen bei Kaninchen auftreten sahen, die kurze Zeit (5 Tage) mit Thyroxin vorbehandelt wurden, während dieselbe Dosis für unvorbehandelte Tiere unschädlich war.

Geiger beschrieb eine Vergiftung, wo bereits 4 Stunden nach Einnahme von Dinitrophenol Unruhe, Herzklopfen, Kopfschmerzen und Lufthunger eintraten. Die Körpertemperatur stieg dauernd bis 40,7° C. ebenso die Puls- und Atemfrequenz. Elf Stunden nach Einnahme des Präparates trat der Tod ein. Sub exitu war die rectale Temperatur mit gewöhnlicher Thermometerskala (110° F.) nicht meßbar.

Newcomb sezierte einen Fall einer Dinitro-o-cresol - Vergiftung neben einem zweiten, der „irgendein" Abmagerungsmittel genommen hatte, und fand in beiden Fällen eine starke Schädigung der Leber, beim ersten auch der Niere. In dem einen dieser Fälle war die Todesursache Atemstillstand durch Einpressung der Medulla oblongata ins Foramen occipitale infolge starken Hirnödems,

Ueber Schädigung der Nieren nach Dinitrophenol im Tierversuch berichten auch Koelsch und Magne und Mitarbeiter.

Dintenfaß beschrieb eine Ohrenkomplikation nach Dinitrophenolgebrauch, die eine schwere Herabsetzung des Höhrvermögens hinterließ.

Messermann und Goldsmith sahen bei 5 von 18 Patienten toxische Erscheinungen in Form von Acidosis, Tachykardie und Blutdrucksenkung auftreten. Eine Patientin hiervon klagte nach 12-tägiger Behandlung plötzlich über Atemnot, ihre Körpertemperatur stieg dauernd bis 102° F. (ca. 40° C.), Puls bis 148, Atemfrequenz bis 48, der Blutdruck fiel stetig von 142/88 bis er schließlich sub exitu 36(?)/0 betrug.

Berücksichtigt man diese Angaben und die oben erwähnten Sektionsbefunde — mit Fragmentierung und Sequestrierung der Herzmuskelfasern — so wird man eine schädigende Wirkung des Dinitrophenols auf den Kreislaufmotor annehmen müssen. Tatsächlich fanden Staub und Mezey am Straubschen Froschherzen und am rhytmisch gereizten Herzmuskelstreifen nach Klark eine irreversible Verminderung der Hubhöhen schon bei einer Konzentration von 1:1 000 000 Dinitrophenol. Ebenso war am Starlingschen Herzlungenräparat eine Verminderung des Minutenvolumens schon bei einer Konzentration von 1:150 000 Dinitrophenol zu verzeichnen. An einer anderen Stelle schrieb Staub hierzu: „bei den üblichen therapeutischen Dosierungen von 3—5 mg/kg Dinitrophenol und 0,5—1,0 mg/kg Dinitrokresol werden im menschlichen Organismus zumindest die gleichen Konzentrationen erreicht, selbst wenn wir die Annahme machen, daß die zugeführten Dinitrokörper auf das ganze Körpergewicht und nicht nur auf die Körperflüssigkeit gleichmäßig verteilt werden. In solchen Konzentrationen können wir also bereits am isolierten Herz nachteilige irreversible Schädigungen feststellen."

Es zeigte sich bald, daß der Gebrauch des Dinitrophenols noch andere Gefahren birgt, nämlich die der Agranulocytose, vollkommen entsprechend der Ansicht von Krake über die Rolle der stickstoffhaltigen Derivate des Benzols in der Aetiologie dieser Erkrankung. Trotz der kurzen Zeitspanne seit der Einführung des Dinitrophenols in die Therapie wurde bereits über mehrere Agranulocytosefälle nach dessen Gebrauch berichtet (Bohn, Fitz-Hugh, Davidson-Schapiro, Dameshek u. a.), von welchen einige tödlichen Verlauf nahmen (Silver). Davidson und Schapiro empfehlen

deshalb bei Verabreichung von Dinitrophenol eine häufige Kontrolle des Blutbildes vorzunehmen.

Den günstigen und optimistischen Berichten der meisten anglosächsischen Autoren stehen entgegen die Mitteilungen von Andersen, dessen Untersuchungen an 13 Patienten ergaben, daß Dinitrophenol in den Entfettungskuren neben der Diät vollkommen wertlos ist; auch Dunlop fand trotz erheblicheren Stoffwechselsteigerungen die Gewichtsreduktionen geringer als bei Darreichung von Schilddrüsenpräparaten; er führt dies auf die wasserausschwemmende Wirkung der letzteren zurück, die der neuen Droge fehlt. Aehnlich beobachtete Schwartz eine Wasserretention bei Dinitrophenolgebrauch und erzielte deshalb bei gleichzeitiger Verwendung einer entwässernden Diät stärkere Gewichtsabnahmen.

Ueber seine Erfahrungen mit Dinitrophenol berichtet Silver: "we have been unable to convince ourselves ... of its efficacy in weight reduction in a carefully controlled series of twenty four hospital and out-patient-department patients. We have for the present at least discontinued the use of dinitrophenol in the hospital."

Trotz den allerdings nur wenig betonten und ungeachtet gebliebenen Warnungen in den ersten Berichten von Cutting, Tainter und Mitarbeiter fand sehr bald das Dinitrophenol ausgedehnte Verbreitung unter den Fettleibigen und all denen, die der Moderichtung zufolge es zu sein glaubten. Zumal die von der chemisch-pharmazeutischen Industrie unter den Namen „Dinitra", „Aldiphen", „Dinitral" u. a. gelieferten Präparate eine Zeitlang im Handverkauf zu erwerben waren. Besonders ausschlaggebend für die weite Verbreitung waren die Angaben in den ersten Berichten, daß Gewichtsreduktionen erzielbar seien, ohne diätetische Einschränkungen, und daß ferner das Mittel weder vorübergehende noch dauernde Schädigungen verursache. Die Berichte über die verschiedenartigen Vergiftungen mit Dinitrophenol veranlaßten die amerikanischen und englischen Gesundheitsbehörden, das Dinitrophenol, Dinitro-o-cresol und ähnliche Präparate in die Liste der gefährlichen Gifte aufzunehmen; es wäre zu wünschen, daß auch in Deutschland die Rezeptpflicht für diese Präparate eingeführt wird.

Die vorliegenden experimentellen und klinischen Beobachtungen zeigen, daß der Gebrauch der Dinitro-Präparate als Entfet-

tungsmittel nur unter strenger ärztlicher Kontrolle empfohlen werden darf. Ihre Anwendung kann insbesondere in den Fällen von Nutzen sein, bei welchen durch Diät allein unwesentliche Gewichtsabnahmen erreicht werden und eine Thyreoideamedikation infolge der Nebenerscheinungen unmöglich ist. Aeußerste Vorsicht ist bei gleichzeitigem und nach vorangegangenem Schilddrüsengebrauch geboten, da hierbei sehr erhebliche Stoffwechselsteigerungen zu erwarten sind, desgleichen in den Fällen, die hyperthyreotische Züge aufweisen.

Zum Schluß möchte ich die angenehme Pflicht erfüllen, Herrn Prof. Dr. Dresel für die Anregung zu der Arbeit meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Literatur.

Albu, A. Entfettung durch vegetarische Diät. Ther. d. Gegenw. 50: 505, 1909.

Andersen, T. W. Nachweis der geringen entfettenden Wirkung des α-Dinitrophenols trotz seiner starken Giftigkeit. Ugeskr. Laeg. S. 521, 1934.

Anderson, H., Reed, A. and *Emerson, G.* Toxicity of α-Dinitrophenol. Journ. Amer. Med. Assoc. 101; 1053, 1933.

Banting, W. Offener Brief über Korpulenz an das gesammte Publikum gerichtet. 3. Aufl. London 1864 (s. I. Vogel).

Bauer, J. Die Behandlung der Fettsucht. Klin. Woch., 2161, 1930.

— Entfettungs- und Mastkuren. Wien. Med. Woch. 81: 1671, 1931.

—; Grafe, E.; Nonnenbruch, W.; v. Bergmann, G.; Grothe, R.; Gigon, A. Umfrage: Das edokrine System in der Pathologie und Therapie der Fettsucht. Med. Klin. 796, 1934.

Bergmann, G. v. und *Stroebe, F.* Die Fettsucht. Handb. d. Biochemie. 2. Aufl. Bd. 7, S. 562, 1927.

— Funktionelle Pathologie. Berlin, 1932.

Bohn, S. Agranulocytotic angina following ingestion of dinitrophenol. Journ. Amer. Med. Assoc. 103; 249, 1934.

Brugsch, T. Fettsucht. Kraus-Brugsch, Spez. Path. und Ther. inn. Krankheiten. 1919, Bd. 1, S. 297.

Cutting, W.; Mehrtens, H. and *Tainter, M.* Actions and uses of dinitrophenol. Journ. Amer. Med. Assoc. 101: 193, 1933.

— and *Tainter, M.* Metabolic actions of dinitrophenol. With. the use of balanced and unbalanced diets. Journ. Amer. Med. Assoc. 101: 2099, 1933.

— — Comparative effects of dinitrophenol and thyroxin on tadpol metamorphosis Proc. Soc. Erxper. Biolog. and Med. 31: 97, 1933.

Damashek, W. und *Gargill, S.* Studies in agranulocytosis. Report of two cases of agranulocytosis following the use of Dinitrophenol. New England Journ. Med. 211: 440, 1934.

Davidsohn, E. and *Schapiro, M.* Neutropenia following dinitrophenol with improvement after pentnucleotide and leucocyte creame. Jorn. Amer. Med. Assoc. 103: 480, 1934.

Dintefaß, H. An ear-complication from dinitrophenol-medication. Journ. Amer. Med. Assoc. 102: 338, 1934.

Dodds, E. and *Pope, W.* Dinitro-o-cresol as a stimulator of metabolism Lancet 225: 352, 1933.

— and *Robertson, J.* The clinical applicatiol of dinitro-o-cresol. Lancet 225: 1137 und 1197, 1933.

Dunlop, D. M. The use of 2—4 dinitropheol as a metabolic stimulant. Brit. Med. Journ. S. 524, 1934.

Ebstein, W. Die Fettleibigkeit (Korpulenz) und ihre Behandlung. 8. Aufl. Wiesbaden 1904.

Eimer, K. und *Voigt, M.* Rohkoststudien. 4. Mitteilung: Rohkost als Entfettungsdiät. Z. Klin. Med. 114: 522, 1930.

Eisner, E. Hauterkrankungen durch aromatische Nitrokörper, insbesondere Dinitrophenol. Zentrlblt. für Gewerbehygiene und Unfallverhütung 19: 81, 1932.

Fitz-Hugh jr., T. Drug idiosyncrasy with especial reference to amidopyrine as cause of agranulocytotic angina. Ann. os Inter. Med .8: 148, 1934.

Forbech, V. und *Leegaard, F.* Zur Kenntnis des Ruhestoffwechsels Fettsüchtiger bei diätetischer Entfettung. Acta. Med. Scand. 81: 351, 1934.

Frumess, G. Allergic reaction to dinitrophenol. Journ. Amer. Med. Assoc. 102: 1219, 1934.

Geiger, J. A death from α-dinitrophenol-poisoning. Journ. Amer. Med. Assoc. 101: 1333, 1933.

Glaubach, S. und *Pick, E. P.* Ueber den Einfluß der Schilddrüse auf die Arzneiempndlichkeit. Schweiz. med. Woch. 64. 1115, 1934.

Haft, H. Troxity of dinitrophenol. Journ. Amer. Med. Assoc. 101: 1171, 1933.

Hirsch, S. Report of a toxic manifestation due to „dinitral". Journ. Amer. Med. Assoc. 102: 950, 1934.

Hunt, T. Läßt sich bei konstitutioneller Fettsucht mit Hypophysenzwischen- bzw. Hiterlappenpräparaten Gewichtsabnahme erzielen? Wien. klin .Woch. 1689, 1929.

Jackson, H. and *Duvall, A.* Dinitrophenol poisoning .Report of a case. Journ. Amer. Med. Assoc. 102: 1844, 1934.

Kafler, L. Ueber jodhaltige Kropf- und Entfettungsmittel. Wien. Klin. Woch. 40: 1474, 1927.

Kauffmann, M. Ueber ein neues Entfettungsmittel kolloidales Palladiumhydroxyd („Leptynol"). München med. Woch. 60: 525 und 1261: 1913.

Koelsch. Beiträge zur Giftigkeit der aromatischen Nitroverbindungen: Das Dinitrophenol. Zentrlblt. f. Gewerbehygiene und Unfallverhütung 14: 263, 1927.

Leichtenstern, O. Ueber Myxödem und über Entfettungskuren mit Schilddrüsenfütterung. Deutsche Med. Woch. S. 932, 1894.

Lichtwitz, L. Die Fettsucht. v. Bergmann-Staehelin, Handb. d. inn. Med. 2. Aufl. 1926. Bd. 4, 1, S. 892.

Leclec, H. Emploi du „Fucus vesiculosus L" dans le traitment de l'obesite. Presse med. 1933, No. 100.

Lorant, J. St. Proteinkörpertherapie der Fettsucht. Wien. Arch. für inn. Med. 9: 341 und 349, 1925.

Looney, J. and *Hoskins, R.* Effect of dinitrophenol one metabolism as seen in shizophrenic patients. New England Journ. Med. 210: 1206, 1934.

Magne, H.; Mayer, A. et *Plantefol, L.* Action pharmacodynamique des phénole nitrés. Un agent augmentant les oxydations cellulaires. Le dinitrophénol 1—2—4. (Thermol.) Ann. de Physiol. 8: 1, und 51, 70. 1932.

Masserman, J. and *Goldsmith, H.* Dinitrophenol. Its therapeutic and toxic actions in certain types of psychobiologic underactivity. Journ. Amer. Med. Assoc. 102: 523, 1934.

Matthes, M. Fettleibigkeit und Entfettungskuren. Ergebn. d. in. Med. 13: 83, 1914.

Matzger, E. Can sensitivity to dinitrophenol be ditermined by skin treatment? Journ. Amer. Med. Assoc. 103: 253, 1934.

Newcomb, W. Stimulants of metabolism. Lancet 128: 1301, 1933.

v. Noorden und *Salomon, H.* Allgemeine Diätetik. S. 992. Handb. d. Ernährungslehre Bd. 1. Berlin 1920 aus Encyklopädie d. klin. Medizin.

Poole, F. and *Haining, R.* Sudden death from dinireophenol poisoning. Journ. Amer. Med. Assoc. 102: 1141, 1934.

Richter, P. F. Indikationen und Technik der Entfettungskuren. Samml. zwangsl. Abhandl. aus dem Gebiete der Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Bd. 1, Heft 4, 1908.

Ruznyak, St. Gefahren und Schädigungen durch Entfettungsmaßnahmen. Fort. d. Ther. 10: 594, 1934.

Siedek, H. Zur Frage nach dem Angriffspunkt des α-Dinitrophenols. Klin. Woch. S. 1462, 1934.

Siedel, N. Dinitrophenol poisoning causing jaundice. Report of case. Journ. Amer. Med. Assoc. 103: 254, 1934.

Schmidt, R. Entfettungskuren und Proteikörpertherapie. Verhandl. d. Deutsch. Gesellsch. inn. Med. 35. Kongreß. S. 187, 1923.

Silver, S. A new danger in dinitrophenol therapie. Agranulocytosis with fatal outcome. Journ. Amer. Med. Assoc. 103: 1058, 1934.

Schittenhelm, A. und *Eisler, B.* Thyroxin Prolan-Behandlung frühzeitig amenorrhoischer Frauen. Klin. Woch. S. 446, 1932.

Schwarz, H. Therapeutische Versuche mit Dinitrophenol. Wien. med. Woch. 83: 1433, 1933.

Staub, H. und *Mezey, K.* Herzschädigungen mit Dinitrokörpern. Arch. exp. Path. und Pharmac. 178: 52, 1935.

— Gefahren der Abmagerugskuren mit Dinitrokörpern. Klin. Woch. 14: 185, 1935.

Tainter, M. L., Stockton, A. B. and *Cutting, W.* Use of dinitrophenol in obesity and related conditions. Journ. Amer. Med. Assoc. 101: 1472, 1933.

—; *Boyes, J.* und *de Eds, F.* Actions of dinitrophenol in diabetic dog Arch. Internat. Pharmacodynam. 45: 235, 1933.

— and *Wood, D. A.* A case of fatal dinitrophenol poisoning. Journ. Amer. Med. Assoc. 102: 1147, 1934.

Thannhauser, S. J. Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. München. 1929. S. 35.

Thompson, W. O.; Thompson, P. K.; Taylor, S. G.; Nadler S. and *Dickie, N.* Compounds that affect the basal metabolism in man. Endocrinology 19: 14, 1935.

Tscherkes, A. J. Versuche zur Toxikologie und Pharmakologie des Stoffwechsels. Vrachebnoe delo S. 274, 1934.

Umber, F. Ernährung und Stoffwechselkrankheiten. 3. Aufl. Berlin 1925. S. 123.

Vogel, J. Korpulenz. Ihre Ursachen, Verhütung und Heilung durch einfache diätetische Mittel. Auf Grundlage des Banting-Systems. 9. Aufl. Leipzig 1865. (Enthält den Brief von W, Banting.)

Vogt, E. Die Behandlung der Adipositas universalis mit Leptynol. Münch. Med. Woch. 61: 1060, 1914.

Wendelstadt. Ueber Entfettungskuren mit Schilddrüsenfütterung. Deutsche med. Wschr. S. 934, 1894.

Lebenslauf.

Ich, Abraham Chelben, bin am 13. September 1908 in Schepetowka (Rußland) geboren. Im Jahre 1918 trat ich in die 2. Aufbauschule in Schepetowka ein. Ab 1925 bereitete ich mich in Deutschland privatim auf die Reifeprüfung vor, die ich am 23. März 1928, als Extraneer, an der Oberrealschule in Berlin-Lichterfelde bestand.

Seit Wintersemester 1928 studierte ich, bis auf das Sommersemester 1932, welches ich in Leipzig verbrachte, in Berlin, wo ich am 7. Mai 1931 die ärztliche Vorprüfung und am 9. Mai 1935 die ärztliche Prüfung bestand.